



## ANALYSE CRITIQUE DE L'AVIS DE L'AFSSA SUR LE PFOA (27 Juillet 2009)

### 1. Contexte

#### 1.1. Origine

Le PFOA est l'acide perfluorooctanoïque ou son sel d'ammonium. Le PFOA rentre dans la fabrication des composés perfluorés (composés formés d'atomes de carbone et de fluor) et il peut s'en dégager sous l'effet de la chaleur. Plusieurs centaines de substances forment cette famille des perfluorés, dont beaucoup n'ont pas été étudiées.

Les perfluorés sont utilisés comme surfactants dans de nombreux produits industriels et domestiques, à cause de leur propriété unique à la fois anti-humidité et anti-tâche. On les trouve dans des usages comme les ustensiles de cuisine, les cosmétiques, les emballages (pizza et pop corn par ex), dans l'imprégnation et l'imperméabilisation des textiles, vêtements, chaussures, meubles et moquettes, dans les peintures, les lubrifiants et cires pour sols et voitures, dans les mousses anti-incendies. L'utilisation sous forme de nanomatériaux est signalée. Les noms de marques les plus connus sont : Téflon, SilverStone, Staindefender, Baygard, Scotchgard, Gore-Tex, Zonyl, Stainmaster.

On ne peut analyser ce dossier sans faire référence aux autres produits perfluorés, émis lors de la dégradation des perfluorés, dont le PFOS (Acide perfluorooctane sulfonique). Celui-ci a été interdit depuis 2008 en Europe, mais reste cependant très présent dans l'environnement et l'organisme humain où il peut agir de concert avec le PFOA et les autres composés fluorés.

**Une évaluation des risques liés au PFOA devrait donc prendre en considération le fait qu'il agit en coexposition avec les autres composés perfluorés.**

#### 1.2 Une pollution ubiquitaire

L'usage généralisé des perfluorés s'est traduit par une pollution généralisée de l'écosystème (eau, sol, air), jusque dans les zones polaires (C'est chez les ours polaires que l'on trouve les niveaux les plus élevés en PFOS). Le PFOA a été détecté dans 97 % et le PFOS dans 94 % des échantillons prélevés dans plus de 100 rivières des 27 pays européens (Réf Loos, 2009), soit respectivement les 3ème et 7ème composés les plus fréquemment détectés. Les maxima étaient respectivement 174 ng/l et 1371 ng/l (Moyennes 12 ng/l et 39 ng/l). 5 autres composés perfluorés ont été également détectés avec une fréquence allant de 24 à 70 %.

Les perfluorés sont retrouvés dans les poussières de l'environnement intérieur (3,7 ppm soit mg/kg pour le PFOA, 5 ppm pour le PFOS, 75 ppm pour le EtFOSE). Les

enfants ont par conséquence une exposition 5 à 10 fois plus élevée que celle des adultes (Réf Jensen, 2008).

### **1.3 Une exposition humaine quasi-générale**

L'imprégnation de la population par le PFOA est quasi-générale (> 98 % aux Etats Unis selon l'agence fédérale Centers for Disease Controls). Il est retrouvé dans le lait maternel (100 % d'un échantillon en Chine). C'est ce qui avait été également observé par le programme DETOX du WWF en 2005. Outre les sources ubiquitaires, la caractéristique métabolique du PFOA explique cette fréquence. Il est, en effet, éliminé très lentement par l'organisme humain, beaucoup plus lentement que chez le rongeur. Le temps de demi-vie biologique, c'est-à-dire le temps nécessaire pour que la concentration interne diminue de moitié est, dans le sérum, de 17 jours chez la souris contre 3,8 ans chez l'homme (5,4 ans pour le PFOS). L'exposition du fœtus est quasi-générale également via le placenta.

### **1.4. Classification**

Depuis octobre 2006, le PFOA est classé par l'Union Européenne avec les phrases de risque correspondantes : R61 : Risque pendant la grossesse d'effets néfastes pour l'enfant; R20/22 : Nocif par inhalation et par ingestion; R36 : Irritant pour les yeux; R40 : Possibilité d'effets irréversibles; R48/22 : Nocif: risque d'effets graves pour la santé en cas d'exposition prolongée par ingestion.

Le Centre International de Recherche contre le Cancer (CIRC) l'a classé dans les substances prioritaires à évaluer en raison de cancers observés en plusieurs sites chez l'animal. L'US Environmental Protection Agency (EPA) est en cours d'un processus de classement (Réf).

## **2. L'avis de l'AFSSA**

2.1. L'AFSSA a rendu publique le 27 juillet une réponse à une question de l'UFC Calvados en date du 13 Décembre 2007 intitulée : "Poêles antiadhésives : l'afssa répond aux interrogations des consommateurs. L'utilisation de casseroles, poêles et autres ustensiles de cuisine antiadhésifs menace-t-elle la santé du consommateur ? ».

2.2. Cette réponse s'appuie sur un avis émis le 13 Mars 2009 (Avis de l'AFSSA relatif aux risques potentiels pour la santé humaine liés à la présence résiduelle d'acide perfluorooctanoïque (PFOA) dans les revêtements antiadhésifs des ustensiles de cuisson des aliments) . Celui-ci fait référence notamment à un rapport de l'Agence Européenne de la Sécurité Alimentaire (AESA) datant de 2008 à qui il emprunte son mode de raisonnement.

### **2.3. La conclusion du rapport est la suivante :**

*« Le PFOA est un composé perfluoroalkylé, appartenant à la classe des produits organiques*

*persistants. Considérant*

*1) que le PFOA et ses sels ne sont pas génotoxiques,*

*2) que le mécanisme de cancérogenèse chez les rongeurs n'est pas extrapolable à l'Homme,*

*3) que la DJT dérivée par l'AESA (2008) pour le PFOA est de 1,5 µg/kg/j,\**

4) que l'exposition réaliste au PFOA via les matériaux au contact des aliments serait de 0,0025 µg/kg/j et l'exposition théorique maximale de 0,3 µg/kg pc/j et,  
5) que l'exposition maximale via les denrées alimentaires est estimée par l'AESA à 6 ng/kg pc/j (AESA 2008),

le risque pour la santé des consommateurs relatif à la présence résiduelle de PFOA dans les revêtements anti-adhésifs des ustensiles de cuisson des aliments est considéré comme négligeable ».

### 3. Analyse critique

1) que le PFOA et ses sels ne sont pas génotoxiques.

Commentaire : la référence au mécanisme de génotoxicité comme étant le seul mécanisme de toxicité à envisager dans une évaluation n'est pas recevable, dans la mesure où le PFOA est un perturbateur endocrinien et qu'il est admis que ce dernier mécanisme est impliqué dans la cancérogénèse. L'activation des peroxysomes responsable des cancers du foie chez le rongeur n'est d'ailleurs pas un mécanisme génotoxique.

2) que le mécanisme de cancérogénèse chez les rongeurs n'est pas extrapolable à l'Homme.

Commentaire : le mécanisme en question est celui de la prolifération des peroxysomes. C'est un mécanisme explicatif du cancer du foie chez le rat, qui n'est pas mis en évidence chez l'homme. Ceci étant, d'autres cancers sont mis en évidence par les expérimentations animales (pancréas, testicule) pour lesquels le mécanisme peut ne pas être celui de l'activation des peroxysomes, ce que reconnaît l'avis de l'AFSSA lui-même.

3) que la DJT dérivée par l'AESA (2008) pour le PFOA est de 1,5 µg/kg/j.\*

Commentaire :

- Cette DJT est dérivée d'un effet non-cancérogène (hypertrophie du foie), consécutif au mécanisme décrit par ailleurs comme spécifique au rat. On ne comprend pas pourquoi dans ces conditions il a été choisi comme effet critique.
- La valeur de référence est une Dose avec effet correspondant à une croissance de 10 %; on devrait selon les règles de bonne pratique considérer que c'est une DMENO (Dose Minimale induisant un Effet Minimal Observé) et appliquer un facteur de sécurité supplémentaire de 10 au lieu de la valeur 2 retenue. La DJT devrait donc être 0,03 µg/kg/j

4) que l'exposition réaliste au PFOA via les matériaux au contact des aliments serait de 0,0025 µg/kg/j et l'exposition théorique maximale de 0,3 µg/kg pc/j

- Si on applique les règles de bonne pratique, l'exposition théorique maximale dépasse d'un facteur 10 la DJT de 0,03 µg/kg/j
- Cette exposition ne prend pas en considération les autres sources d'exposition, notamment l'eau et les poussières dans l'environnement intérieur

5) que l'exposition maximale via les denrées alimentaires est estimée par l'AESA à 6 ng/kg pc/j (AESA 2008).

- Il serait plus pertinent de partir de l'imprégnation, ce qui n'est pas évoqué dans cette conclusion.

#### 4. Les données non-prises en compte ou minimisées :

##### 4.1. Effets chez l'homme

Plusieurs études épidémiologiques montrent :

- un excès de cancer (prostate en milieu professionnel; étude minimisée dans l'avis de l'AFSSA sur des questions d'estimation de l'exposition; il a été montré que la seconde étude négative n'était pas la simple continuation de la première, mais avait été reformatée) ;

- une baisse de la qualité du sperme (au Danemark : 2,5 fois moins de spermatozoïdes chez les hommes les plus imprégnés en PFOA et PFOS); étude non prise en compte, alors qu'elle a été publiée en juin 2009, en version papier soit avant que l'avis ne soit rendu public en juillet, mais en version électronique le 2 mars 2009 avant la publication du 1er rapport de l'AFSSA), « *Considerable levels of perfluorooctane sulfonic acid (PFOS), perfluorooctanoic acid (PFOA), and perfluorohexane sulfonic acid were found in all young men (medians of 24.5, 4.9, and 6.6 ng/mL, respectively). Men with high combined levels of PFOS and PFOA had a median of 6.2 million normal spermatozoa in their ejaculate in contrast to 15.5 million among men with low PFOS–PFOA (p = 0.030)* » (Réf Nordstroem-Joensen , 2009).

Cette étude montre la nécessité de ne pas considérer le PFOA seul, mais en lien avec les autres composés perfluorés. De même, il est plus pertinent de partir de l'imprégnation humaine que de calculs d'exposition, dans la mesure où les effets observés chez l'homme et chez l'animal peuvent être corrélés à des niveaux d'imprégnation connus. Il est à noter que l'AFSSA ne prend jamais en considération le fait que l'imprégnation de la population aux Etats Unis est quasi-totale (> 98%) ;

- une atteinte du développement (baisse du poids de naissance et taille aux USA corrélée négativement à la concentration dans le sérum du cordon en PFOA et PFOS, « *Despite relatively low cord serum concentrations, we observed small negative associations between both PFOS and PFOA concentrations and birth weight and size* », étude non prise en compte (Réf Apelberg 2007) ;

- une atteinte de la reproduction : baisse de la fécondité liée au niveau d'imprégnation maternelle « *These findings suggest that PFOA and PFOS exposure at plasma levels seen in the general population may reduce fecundity* »; étude américano-danoise non prise en compte ; Réf Fei 2009).

##### 4.2. Effets chez l'animal

Des études importantes récentes ne sont pas prises en compte ou minimisées :

- L'exposition pendant la gestation ou pendant la lactation induit un impact sur la glande mammaire persistant à l'âge adulte. La dose interne chez la souris correspond à 4 fois la dose interne observée chez l'homme en population générale. « *Intrauterine exposure during the final days of pregnancy caused adverse mammary glands developmental effects similar to that of extended gestational exposures. These studies confirm a window of mammary glands sensitivity in late fetal and early neonatal life, and demonstrate developmental PFOA exposure results in early and*

persistent MG effects, suggesting permanent consequences » (Etude non prise en compte Réf White) ;

- effets neurologiques pouvant induire des troubles du comportement, notamment en cas d'exposition néonatale à une dose unique de PFOA ou de PFOS chez la souris (Réf Johansson, 2009) ;

- une atteinte du système immunitaire (données écartées en raison du mécanisme "spécifique"), alors qu'une étude (non prise en compte) montre que ce mécanisme de prolifération des peroxyosomes n'est pas en cause dans ce type d'effet (Réf De Witt, étude cosignée par 3 scientifiques travaillant chez un des fabricants DuPont) ;

- tumeurs : du foie, des testicules et du pancréas. Ces données sont écartées en raison du mécanisme "spécifique" au rat, alors que ce mécanisme est surtout évoqué pour le cancer du foie.

Le rapport de l'AFSSA est d'ailleurs particulièrement prudent au point d'évoquer cette question dans le texte au conditionnel, mais sans en tirer les conséquences : « *De même que pour les tumeurs du foie, les tumeurs des cellules de Leydig et les tumeurs des cellules acinaires pancréatiques sont secondaires à l'activation des PPAR $\alpha$  hépatiques; ceci impliquerait que comme les tumeurs du foie, ces tumeurs ne seraient probablement pas induites chez l'homme. Néanmoins, à ce jour et comme rappelé par l'EFSA, les données de l'implication de l'induction de la prolifération des peroxyosomes comme le mécanisme d'action cancérigène exclusif du PFOA étant discordantes, la possibilité de survenue de ces tumeurs chez l'homme ne peut donc pas être totalement exclue (EFSA 2008) ».*

## **5. Conclusion**

On retrouve dans cet avis tous les ingrédients déjà présents dans l'avis de l'AFSSA sur le BPA :

- non prise en compte des données gênantes, notamment non prise en compte du caractère de perturbateur endocrinien de la substance,

- définition d'une DJA non conforme aux règles de bonne pratique (Facteur de sécurité de 2 au lieu de 10),

- non prise en compte des données d'imprégnation pour effectuer les comparaisons animal-homme, analyse plus pertinente que le calcul de risque basé sur des estimations d'exposition,

- non prise en compte des données sur le rongeur au motif que le mécanisme d'action est spécifique aux rongeurs, alors que plusieurs effets ne passent pas par ce mécanisme (effets immunologiques) et qu'il existe un doute pour les effets cancérigènes non hépatiques, doute notifié par l'AFSSA,

- non prise en compte des autres sources d'exposition que les poêles téflonnées (eau, textile, cartons alimentaires, moquette, poussières domestiques...) et non prise en considération des effets de coexposition avec les autres composés perfluorés dont le plus important le PFOS.

**La conclusion de cet avis conduit à minimiser l'impact sanitaire de la contamination par le PFOA et les autres composés perfluorés. L'ingestion est une voie importante, mais d'autres sources d'exposition existent ce qui plaide pour que l'expertise soit conduite non par la seule AFSSA, mais sur un mode interagence non seulement pour le PFOA, mais pour l'ensemble des perfluorés.**

## Références :

Apelberg BJ, Witter FR, Herbstman JB, Calafat AM, Halden RU, Needham LL, Goldman LR. [Cord serum concentrations of perfluorooctane sulfonate \(PFOS\) and perfluorooctanoate \(PFOA\) in relation to weight and size at birth.](#) Environ Health Perspect. 2007 Nov;115(11):1670-6

[DeWitt JC, Shnyra A, Badr MZ, Loveless SE, Hoban D, Frame SR, Cunard R, Anderson SE, Meade BJ, Peden-Adams MM, Luebke RW, Luster MI.](#) Immunotoxicity of perfluorooctanoic acid and perfluorooctane sulfonate and the role of peroxisome proliferator-activated receptor alpha. [Crit Rev Toxicol.](#) 2009;39(1):76-94.

Fei C, McLaughlin JK, Lipworth L, Olsen J. [Maternal levels of perfluorinated chemicals and subfecundity.](#) Hum Reprod. 2009 May;24(5):1200-5. Epub 2009 Jan 28.

Jensen AA, Leffers H. [Emerging endocrine disruptors: perfluoroalkylated substances.](#) Int J Androl. 2008 Apr;31(2):161-9. Review.

Johansson N, Eriksson P, Viberg H. [Neonatal exposure to PFOS and PFOA in mice results in changes in proteins which are important for neuronal growth and synaptogenesis in the developing brain.](#) Toxicol Sci. 2009 Apr;108(2):412-8. Epub 2009 Feb 11

Loos R, Gawlik BM, Locoro G, Rimaviciute E, Contini S, Bidoglio G. EU-wide survey of polar organic persistent pollutants in European river waters Environmental Pollution 157 (2009) 561–568

Nordström Joensen U, Bossi R, Leffers H, Jensen AA, Skakkebæk NE, Jørgensen N. Do Perfluoroalkyl Compounds Impair Human Semen Quality? Environmental Health Perspectives volume 117 | number 6 | June 2009, p 923-927

White SS, Kato K, Jia LT, Basden BJ, Calafat AM, Hines EP, Stanko JP, Wolf CJ, Abbott BD, Fenton SE. [Effects of perfluorooctanoic acid on mouse mammary gland development and differentiation resulting from cross-foster and restricted gestational exposures.](#) Reprod Toxicol. 2009 Jun;27(3-4):289-98. Epub 2008 Nov 27